



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Doença Hepática Gestacional Aloimune: A propósito de um caso clínico**

Maria Nunes Henriques

---

**JULHO'2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Doença Hepática Gestacional Aloimune: A propósito de um caso clínico**

Maria Nunes Henriques

**Orientado por:**

Professora Doutora Susana Ferreira Santo

---

**JULHO'2019**

## Resumo

A doença hepática gestacional aloimune (DHGA) é a principal causa de insuficiência hepática no período neonatal, e apresenta uma taxa de recorrência de 95% após uma primeira gestação afetada. Sem tratamento, o prognóstico é muito reservado, e as opções terapêuticas para o recém-nascido têm apenas uma eficácia moderada. Após um primeiro caso diagnosticado, é possível prevenir a doença, através da administração de imunoglobulina endovenosa (IGEV) no período pré-natal.

Nesta tese é descrito um caso de uma grávida de 37 anos, gesta 5 para 1, com antecedentes de uma morte fetal em 2014 com DHGA diagnosticada por autópsia. Pelo diagnóstico de DHGA na gestação anterior, iniciou-se terapêutica semanal com IGEV a partir das 15 semanas de gestação. A gravidez e o parto decorreram sem intercorrências, e o recém-nascido não apresentou evidência de disfunção hepática no período neonatal.

Apesar de um maior reconhecimento nos últimos anos, a DHGA ainda é uma doença subdiagnosticada. O caso aqui reportado ilustra a eficácia da IGEV na DHGA, e demonstra como o diagnóstico desta entidade pode alterar o mau prognóstico associado à DHGA em gestações subsequentes.

**Palavras-chave:** doença hepática gestacional aloimune, imunoglobulina endovenosa, hemocromatose neonatal, tratamento pré-natal, insuficiência hepática neonatal

## Abstract

Gestational alloimmune liver disease (GALD) is the most common cause of neonatal acute liver failure, with a rate of recurrence of 95% after the index case. The prognosis for untreated GALD is dismal and the treatment options for the newborn only have modest efficacy. After a first diagnosed case, the disease may be prevented by administering antenatal intravenous immunoglobulin (IVIG) during the subsequent pregnancies.

In this thesis the case of a 37-year-old woman, 5 gravida 1 para, with a history of a fetal death in 2014 and a postmortem diagnosis of GALD is presented. Because of the

previous diagnosis of GALD, weekly IVIG therapy was initiated at 15 weeks of gestation. The pregnancy and the delivery were unremarkable and the newborn had no findings of liver dysfunction in the neonatal period.

Despite an increasing recognition in recent years, GALD is still an underdiagnosed disease. The case reported here illustrates the effectiveness of IVIG in GALD, and shows how the diagnosis can alter the poor prognosis associated with GALD in subsequent pregnancies.

**Keywords:** gestational alloimmune liver disease, intravenous immunoglobulin, neonatal hemochromatosis, antenatal therapy, neonatal liver failure

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Lista de Abreviaturas

**DHGA:** Doença hepática gestacional aloimune

**FML:** Faculdade de Medicina de Lisboa

**GALD:** *Gestational alloimmune liver disease*

**HN:** Hemocromatose neonatal

**IGEV:** Imunoglobulina endovenosa

**IgG:** Imunoglobulina G

**INR:** *International normalized ratio*

**IVIG:** *Intravenous immunoglobulin*

**RFcN:** Recetor do fragmento cristalizável neonatal

## Índice

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>CASO CLÍNICO</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>14</b>
Conclusão	16
<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>17</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>18</b>

## Introdução

As doenças aloimunes materno-fetais englobam um conjunto de patologias em que ocorre uma sensibilização materna a um antígeno que é expresso no feto, mas não na mãe, o que resulta na produção de anticorpos dirigidos contra esse antígeno, com consequente lesão de órgão-alvo no feto [1]. Exemplos de aloimunidade materno-fetal incluem a trombocitopenia aloimune, a eritroblastose fetal, a glomerulonefrite membranosa pré-natal e a doença hepática gestacional aloimune (DHGA) [1,2].

A DHGA é uma forma rara de aloimunidade materno-fetal, com uma incidência estimada de 4 em cada 100 000 nados-vivos [3]. Apesar de um maior reconhecimento nos últimos 5 anos, trata-se ainda de uma doença subdiagnosticada [4].

A fisiopatologia ainda não é completamente compreendida, mas tendo em conta o seu padrão atípico de recorrência, percebeu-se que se trata de uma doença gestacional aloimune [5]. Após um primeiro caso, há 95% de probabilidade da gestação subsequente ser afetada [4]. A doença afeta meios-irmãos maternos, mas não paternos. Não há história de DHGA nos pais dos casos afetados, e os filhos de doentes que sobrevivem também não manifestam a doença. Ou seja, é uma doença congénita, sem padrão de transmissão hereditário [5,6]. A observação deste padrão de recorrência pouco usual levantou a hipótese de que a DHGA seria o resultado de aloimunidade feto-materna, pela semelhança com o padrão de recorrência observado noutras doenças aloimunes gestacionais [6,7].

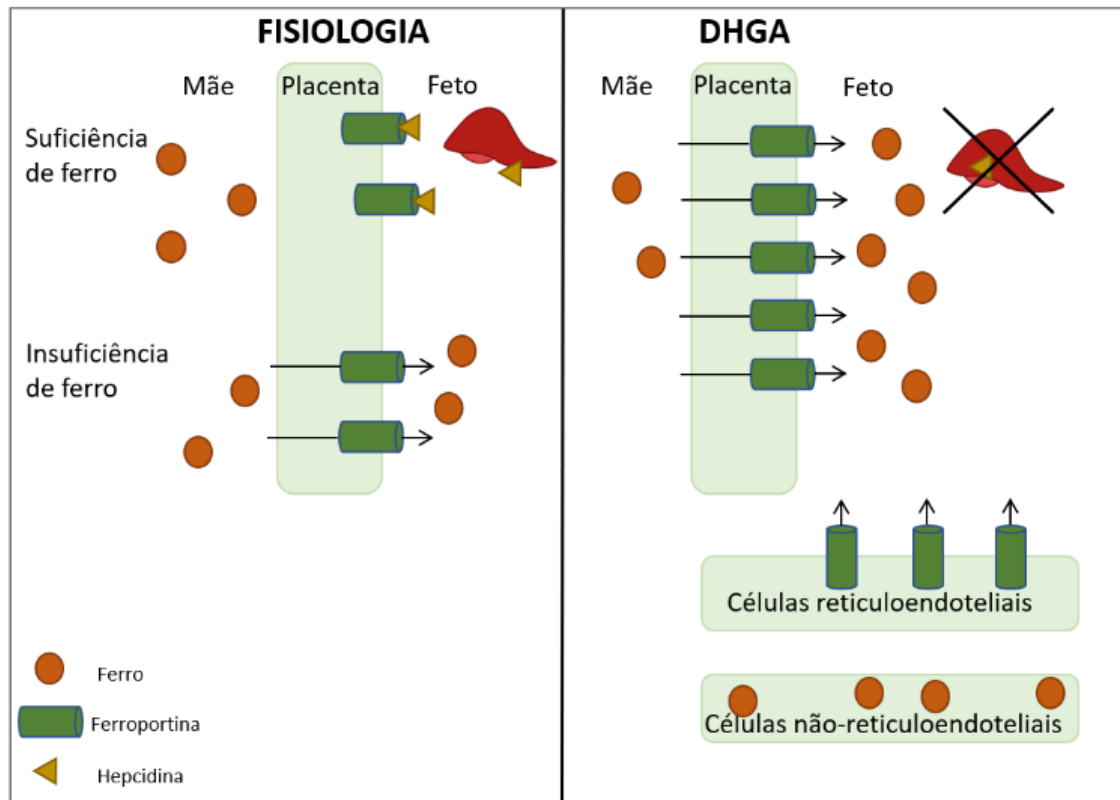
As doenças aloimunes materno-fetais são mediadas por imunoglobulinas G (IgG) maternas [8]. As IgG maternas constituem a única classe de imunoglobulinas que é transportada da mãe para o feto através da placenta, e são responsáveis por conferir imunidade passiva ao feto, protegendo-o de infeções até aos primeiros meses de vida [5,9]. O transporte ativo das IgG inicia-se a partir da 12ª semana de gestação, quando começa a ser expresso o recetor do fragmento cristalizável neonatal (RFcN) [9,10]. O RFcN existe principalmente no sincitiotrofoblasto, e é o mediador do transporte destes anticorpos da circulação materna para os capilares fetais das vilosidades placentárias [8,9]. Durante o primeiro trimestre, o transporte de IgG é muito limitado [9,11]. A partir da 17ª semana, os níveis de IgG fetal vão aumentando gradualmente até ao termo, altura

em que ultrapassam os níveis de IgG maternos em 2,4% [9,12]. Na DHGA e nas outras doenças aloimunes materno-fetais, o processo fisiológico de transporte placentário de IgG tem efeitos deletérios para o feto, ao permitir a passagem de anticorpos dirigidos contra antígenos fetais [8].

Na DHGA há exposição e sensibilização da grávida a um antígeno, ainda não identificado, presente nos hepatócitos fetais. Esta sensibilização resulta na formação de aloanticorpos maternos IgG específicos que atravessam a placenta e se ligam ao antígeno fetal, ativando a cascata terminal do complemento, com consequente destruição dos hepatócitos fetais [13]. A lesão hepática resultante leva a uma diminuição da produção de hepcidina, o que justifica a siderose não-reticuloendotelial característica desta doença [14,15]. A hepcidina, produzida a nível hepático, é a principal reguladora da homeostasia do ferro, ao degradar a ferroportina em situações de suficiência de ferro [16]. A ferroportina é um transportador transmembranar que permite a passagem transplacentária de ferro da mãe para o feto e o efluxo de ferro das células reticuloendoteliais [15]. Na DHGA, a diminuição da hepcidina resulta numa menor degradação da ferroportina, o que leva a um aumento do influxo transplacentário de ferro. A acumulação de ferro no feto dá-se nos tecidos não-reticuloendoteliais, como o epitélio acinar do pâncreas exócrino, o miocárdio, o epitélio dos folículos tiroideus, e as glândulas mucosas da orofaringe e do trato respiratório superior, que têm uma expressão de ferroportina diminuída, o que impede a exportação do ferro, mas não causa lesão destes tecidos [14]. **Os mecanismos de transporte do ferro estão esquematizados na Figura 1.**

Assim, e ao contrário do que se pensava inicialmente, a sobrecarga de ferro é uma consequência da lesão hepática e não um distúrbio primário da homeostasia do ferro, como ocorre na hemocromatose hereditária. Por se considerar que o distúrbio do ferro tinha um papel central na fisiopatologia da doença, a DHGA foi inicialmente chamada de hemocromatose neonatal (HN) [5]. Atualmente, a DHGA está classificada como uma síndrome de sobrecarga de ferro secundária, e embora os termos DHGA e HN possam ser usados como sinónimos, é mais apropriada a designação de DHGA para a etiologia da doença, e de HN para o fenótipo de uma doença hepática grave no recém-nascido associada a siderose extrahepática, que em 98% dos casos se deve à DHGA [5,7,17].





**Figura 1.** Representação esquemática do transporte de ferro materno-fetal fisiológico (à esquerda) e na doença hepática gestacional aloimune (à direita) Adaptado de Zoller H, J Hepatol 2012, PMID

O diagnóstico de DHGA é difícil e requer uma elevada suspeição: os achados ecográficos, clínicos e laboratoriais são inespecíficos, e frequentemente o diagnóstico só é feito com a autópsia [18,19]. Deve ser suspeitado se, nos antecedentes maternos, existirem gravidezes consecutivas que resultaram em morte fetal inexplicada no segundo ou terceiro trimestre, ou perante achados pré ou pós-natais que apontem para doença hepática grave [4,20]. Nas ecografias pré-natais observa-se restrição de crescimento intrauterino com oligohidrâmnios, hidrôpsia placentária, ascite e esplenomegália [21]. Após o nascimento, o espectro de manifestações é variável, mas a maioria dos recém-nascidos apresenta-se com uma insuficiência hepática grave, horas a dias após o nascimento [20]. Laboratorialmente, verifica-se hipoglicemia, hipoalbuminemia, coagulopatia, com um *international normalized ratio* (INR) médio de 4.5, e uma elevação isolada da bilirrubina, sem aumento de outros parâmetros de colestase nem das aminotransferases. A alfa-fetoproteína encontra-se marcadamente elevada, assim como a ferritina, com níveis entre os 800 e os 10 000ng/mL [20].

Para o diagnóstico definitivo, é necessário documentar siderose extrahepática, através de uma biópsia da mucosa oral ou de uma ressonância magnética em ponderação T2 do pâncreas, coração ou glândulas suprarrenais [22][23]. Uma vez que a siderose extrahepática não é um achado comum a todos os casos de DHGA, um resultado negativo não exclui o diagnóstico [24]. Nesses casos, o diagnóstico confirma-se através de uma biópsia hepática com imunohistoquímica positiva para o complexo C5b9, que evidencia a ativação do complemento [13,25]. Recentemente, a especificidade destes exames foi posta em causa e, perante um resultado positivo, têm de ser investigadas outras etiologias que cursam com siderose extrahepática ou ativação do complemento, como o défice de delta 4-3-oxosteróide 5 beta-redutase, que consiste num defeito do metabolismo dos ácidos biliares, tirosinémia ou infeções virais a citomegalovírus ou parvovírus B19 [26–28]. Em caso de morte fetal ou neonatal, a autópsia permite o diagnóstico definitivo, o que tem importância no aconselhamento de gestações futuras. [22,29].

O prognóstico da DHGA é muito reservado. Entre 1997 e 2015, Whittington *et al.* recolheu dados de 150 mulheres com 350 gestações em risco de DHGA [4,6,30,31]. Dos 350 casos, 25% resultaram em morte fetal, 45% apresentaram-se no período neonatal com uma insuficiência hepática clínica, das quais 82% resultaram em morte neonatal, e apenas 30% não evidenciaram doença hepática clínica [4,31].

As opções terapêuticas disponíveis no recém-nascido são limitadas. O tratamento médico pós-natal consiste em exsanguinotransfusão, para remover os aloanticorpos presentes no recém-nascido, seguida da administração de IGEV [32]. Diversos estudos mostravam uma taxa de sobrevivência de 80% sem necessidade de transplante hepático, mas a evidência mais recente aponta para 45% de sobrevida [4,5,32]. O transplante hepático é considerado em caso de falência da terapêutica médica, mas tem uma sobrevida de 50% com uma vigilância mediana de 8 anos [33].

Assim, a única abordagem realmente eficaz é a prevenção, através da administração pré-natal de IGEV [6,31]. A IGEV reduz significativamente a gravidade e a recorrência da DHGA, tornando-se imperativo identificar as mulheres com gestações em risco [4]. Embora não existam exames serológicos disponíveis para o diagnóstico de DHGA, após um primeiro caso diagnosticado, a recorrência em gestações seguintes é de 95% [4,22]. Desta forma, numa mulher com uma gestação prévia com DHGA documentada, existe

um elevado risco de recorrência nas gestações subsequentes, e é nestas mulheres que a terapêutica com IGEV pré-natal deve ser ponderada [6,30,31].

Para evidenciar o impacto que a prevenção com a IGEV tem na sobrevida destes doentes, nesta tese é descrito um caso clínico de uma grávida, que após um primeiro caso diagnosticado com DHGA, realizou o protocolo com IGEV, tendo o recém-nascido não evidenciado disfunção hepática.

## Caso Clínico

Grávida de 37 anos, raça caucasiana, gesta 5 para 1, ORh+, com antecedentes obstétricos: 1) uma interrupção médica da gravidez em 2004 por síndrome de Turner; 2) um aborto espontâneo em 2005; 3) uma cesariana por paragem secundária de dilatação em 2006; e 4) uma morte fetal em 2014 por DHGA diagnosticada por autópsia. Sem outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Pelo diagnóstico de DHGA em 2014, a grávida foi encaminhada para a consulta de medicina fetal às 8 semanas de gestação. O caso foi discutido em reunião multidisciplinar no Hospital de Santa Maria (HSM), tendo sido considerada a realização de imunoglobulina humana durante a gestação para prevenção da DHGA.

Com início a 13 de julho de 2018, foram administrados ciclos de 60g de IGEV às 15 e 17 semanas de gestação, e a partir daí semanalmente até às 36 semanas, perfazendo um total de 20 doses. Cada ciclo de 60g de IGEV foi realizado em dois dias consecutivos, em regime de internamento, com a infusão de 30g de IGEV em cada um dos dias. A velocidade de perfusão na primeira administração foi de 0.007ml/Kg/min, aumentando-se até aos 0.03ml/Kg/min após a primeira hora. A partir da segunda administração, manteve-se a mesma velocidade de perfusão inicial, mas aumentou-se até aos 0.06ml/Kg/min. Em todas as sessões foi realizada fluidoterapia concomitante. A grávida teve uma cefaleia ligeira durante o segundo ciclo, que resolveu rapidamente com a toma de 1g de paracetamol oral. Não se registaram outros efeitos adversos.

A gravidez decorreu sem intercorrências. O rastreio combinado do primeiro trimestre, com uma ecografia realizada às 13 semanas e 2 dias, mostrou um baixo risco de aneuploidias. A ecografia morfológica realizada às 21 semanas e 6 dias mostrou um crescimento adequado no percentil 60, com um exame morfológico sem alterações e líquido amniótico normal. Outra ecografia realizada às 36 semanas e 2 dias evidenciou um crescimento no percentil 85, também com líquido amniótico normal. As análises de rotina da gravidez não apresentaram alterações relevantes.

Pelos antecedentes obstétricos, foi programada uma cesariana eletiva para as 37 semanas. A grávida foi internada eletivamente às 36 semanas e 2 dias de gestação e realizou-se a cesariana às 37 semanas e 1 dia, como programado, sem intercorrências.

O recém-nascido pesava 3240g, com um índice de Apgar de 5/9/9 ao 1º, 5º e 10º minutos, respectivamente. Por apresentar sinais de dificuldade respiratória, ficou internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, com necessidade de ventilação por pressão positiva durante os três primeiros dias e de oxigênio suplementar até ao quarto dia de vida. Teve alta hospitalar ao sétimo dia de internamento, com o diagnóstico de taquipneia transitória do recém-nascido. Durante o internamento, não se verificou evidência clínica nem laboratorial de disfunção hepática, e os níveis de ferritina eram de 144ng/mL (valor de referência 25-200ng/mL).

A puérpera teve alta ao 3º dia após o parto, não se tendo registado intercorrências no período pós-parto.

## Discussão

A DHGA é a principal causa de insuficiência hepática no recém-nascido [34]. Por ser uma doença subdiagnosticada, a incidência exata não é conhecida, mas estima-se que ocorra em 4 em cada 100 000 nados vivos [3].

O prognóstico da DHGA é muito reservado, e a única terapêutica realmente eficaz é a prevenção, através da administração pré-natal de IGEV em mulheres com gestações prévias afetadas [6,35]. A IGEV consiste numa preparação cujo principal componente são IgG recolhidas do sangue de vários dadores saudáveis [31,36]. Embora não se compreenda totalmente a sua ação, sabe-se que há vários mecanismos envolvidos, incluindo a inibição das IgG reativas e a saturação do transporte placentário, impedindo a passagem dos aloanticorpos reativos para o feto [31]. Os estudos de Whittington *et al.*, a partir de 2008, indicam que deve ser administrada uma dose às 14, 16 e 18 semanas, e a partir daí semanalmente até uma semana antes do fim da gestação. No mínimo, o tratamento está recomendado até às 35 semanas de gestação, perfazendo um total de 20 doses [31]. A indução do trabalho de parto deve ser realizada das 35 às 37 semanas, uma vez que o transporte de aloanticorpos para o feto é maior no 3º trimestre, particularmente a partir da 36ª semana [9,37,38]. A dose recomendada é de 1g/Kg (máximo de 60g) do peso da mulher antes da gravidez, e não se ajusta a dose com o aumento do peso que ocorre durante a gestação [31].

No caso clínico aqui apresentado, o primeiro caso afetado resultou em morte fetal, e foi através da autópsia que se estabeleceu o diagnóstico de DHGA. Na gravidez subsequente, realizou-se a prevenção com IGEV, como recomendado pela evidência atual, e o recém-nascido não teve evidência de DHGA. Apesar de se ter iniciado a administração de IGEV uma semana mais tarde do que é recomendado, o protocolo foi adaptado e a grávida cumpriu as 20 doses estipuladas.

O tratamento com IGEV pré-natal na DHGA melhora significativamente o prognóstico das mulheres em risco, com resultados superiores aos das outras doenças gestacionais aloimunes [35]. No estudo acima referido de Whittington *et al.*, foram também recolhidos dados de 180 gestações tratadas com IGEV, das mesmas 150 mulheres com gestações em risco de DHGA [4,6,30,31]. Das gestações tratadas, 94% não foram

afetadas. 5% dos casos apresentaram doença hepática clínica, dos quais 36% resultaram em morte neonatal, e 1% foram mortes fetais [4,31]. Apesar de não haver evidência de doença hepática clínica em 94% dos casos, >50% apresentaram elevações transitórias da ferritina e/ou alfa-fetoproteína, com regressão no primeiro mês de vida [31,39]. O tratamento pré-natal pode não eliminar totalmente o efeito da aloimunidade, mas converte o fenótipo grave e potencialmente fatal associado à DHGA numa doença hepática neonatal residual e transitória [39,40].

No caso clínico aqui reportado não se observou uma doença hepática residual. A alfa-fetoproteína não foi testada, mas o recém-nascido apresentava uma ferritina dentro dos valores de referência nos primeiros 7 dias de vida. A elevação transitória da ferritina e/ou alfa-fetoproteína permite inferir que, sem o protocolo, os recém-nascidos seriam afetados pela doença. Neste caso, não é possível tirar esta conclusão dados os baixos níveis de ferritina logo à nascença.

O tratamento com IGEV é seguro e frequentemente bem tolerado, embora esteja associado a efeitos adversos que não podem deixar de ser considerados [36,41,42]. Das 188 mulheres tratadas com IGEV nos estudos de Whittington *et al.*, foi reportado apenas um efeito adverso grave – uma mulher desenvolveu meningite asséptica após a terceira infusão, interrompendo o tratamento. Ainda assim, a gestação resultou num recém-nascido sem doença hepática clínica [31]. Não foram registados outros efeitos adversos graves, raramente associados ao uso da IGEV, como insuficiência renal aguda ou eventos tromboembólicos [42]. Foram experienciados efeitos adversos ligeiros em 11% das mulheres, incluindo cefaleias, fadiga, náuseas, vômitos, prurido, febre, mialgias e linfadenopatias, que ocorreram durante ou imediatamente após a infusão [31]. Outros estudos, com amostras menores, apontam para uma incidência maior de efeitos adversos ligeiros, com valores entre 62 e 67% [39,40]. A disparidade destes resultados pode ter que ver com o modo como os dados foram colhidos. Nos estudos de Whittington *et al.*, os efeitos adversos foram apenas registados quando o médico assistente ou a própria mulher sob tratamento pediram ajuda na abordagem de um sintoma relacionado com o tratamento, e por isso podem não ter sido reportados todos os efeitos.

Os efeitos adversos da IGEV podem ser atenuados ou evitados com a utilização de velocidades de perfusão mais lentas, administração de uma dose de 0,5g/Kg em dois

dias consecutivos em vez de 1g/Kg num dia, hidratação oral ou toma de paracetamol uma hora antes da infusão [39,41,42].

A grávida aqui apresentada teve como efeito adverso uma cefaleia ligeira durante a segunda administração, que resolveu rapidamente com a toma de paracetamol. A administração de IGEV em dois dias consecutivos, a velocidade lenta de perfusão e a realização de fluidoterapia em todas as sessões pode justificar a ausência de outros efeitos adversos neste caso.

Apesar de se ter conseguido minimizar os efeitos adversos, a terapêutica com imunoglobulina não é inócua. Durante o período gestacional, a partir da 15ª semana, a grávida esteve submetida a internamentos semanais com a duração de dois dias. Este aspeto é limitante tanto na vida profissional como pessoal da grávida, e tem de ser discutido antes do início do tratamento.

## Conclusão

A DHGA é uma doença rara com um prognóstico muito reservado. A sua prevenção com IGEV é eficaz, pelo que a administração deste derivado humano está recomendada em todas as gestações em risco de DHGA [4]. Como ainda não foi possível identificar o antígeno específico implicado na fisiopatologia da DHGA, não há testes serológicos disponíveis, e o diagnóstico pré-natal ainda não é uma realidade. [4,22,31]. Em casos de morte fetal recorrente inexplicada, ou perante um feto ou recém-nascido com sinais de doença hepática grave, deve ser levantada a suspeita de DHGA. O diagnóstico não é fácil, mas o reconhecimento desta doença tem sido maior nos últimos 5 anos [4].



## Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Susana Santo, pela disponibilidade e ensinamentos que me permitiram escrever o trabalho final de Mestrado.

À minha família e amigos, por toda a pressão que colocaram para concluir a tese em tempo útil. Ao Pedro Martins, por prescindir de pausas e tempo de estudo para criticar e reler todos os parágrafos deste trabalho.

## Bibliografia

1. Smyk, D., Grammatikopoulos T., Daponte A., Rigopoulou E., and Bogdanos D. P. (2011) Fetomaternal alloimmunity as a cause of liver disease. *Autoimmunity Highlights* 2: 21–28.
2. Curtis, B.R. (2015) Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 171: 671–682.
3. Kasko, O., Klose E., Rama G., Newberry D., and Jnah A. (2018) Gestational Alloimmune Liver Disease: A Case Study. *Neonatal Network* 37: 271–280.
4. Taylor, S. A., Kelly S., Alonso E. M., and Whittington P. F. (2018) The Effects of Gestational Alloimmune Liver Disease on Fetal and Infant Morbidity and Mortality. *Journal of Pediatrics* 196: 123–128.
5. Feldman, A. G., and Whittington P. F. (2013) Neonatal hemochromatosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 3: 313–320.
6. Whittington, P. F., and Hibbard J. (2004) High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 364: 1690–1698.
7. Whittington, P. F., and Malladi P. (2005) Neonatal hemochromatosis: Is it an alloimmune disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40: 544–549.
8. Hoftman, A. C., Hernandez M., Lee K., and Stiehm E. (2008) Newborn Illnesses Caused by Transplacental Antibodies. *Advances in Pediatrics* 55: 271–304.
9. Lozano, N., Lozano A., Marini V., Saranz R., Blumberg R., Baker K., et al. (2018) Expression of FcRn receptor in placental tissue and its relationship with IgG levels in term and preterm newborns. *American Journal of Reproductive Immunology* 80: 1–7.
10. Chucrí, T. M., Monteiro J., Lima A., Salvadori M., Junior J., and Miglino M. (2010) A review of immune transfer by the placenta. *Journal of Reproductive*

Immunology 87: 14–20.

11. Simister, N.E. (2003) Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 21: 3365–3369.
12. Malek, A., Sager R., Kuhn P., Nicolaides H., and Schneider H. (1996) Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology* 36: 248–255.
13. Pan, X., Kelly S., Melin-Aldana H., Malladi P., and Whittington P. F. (2010) Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology* 51: 2061–2068.
14. Bonilla, S., Prozialeck J., Malladi P., Pan X., Yu S., Melin-Aldana H., et al. (2012) Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *Journal of Hepatology* 56: 1351–1355.
15. Zoller, H., and Knisely A. S. (2012) Control of iron metabolism - Lessons from neonatal hemochromatosis. *Journal of Hepatology* 56: 1226–1229.
16. Nemeth, E., Tuttle M., Powelson J., Ganz T., and Kaplan J. (2004) Heparin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science* 306: 2090–2093.
17. Bacon, B., Adams P., Kowdley K., Powell L., and Tavill A. (2011) Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 54: 328–343.
18. Chu, A., Beritto T., Kesavan K., Hageman J., and Azzam R. (2016) Neonatal Hemochromatosis : Evaluation of the Neonate with Hepatic Failure. *NeoReviews* 17: 154–162.
19. Collardeau-Frachon, S., Heissat S., Bouvier R., Fabre M., Baruteau J., and Broue P. (2012) French Retrospective Multicentric Study of Neonatal Hemochromatosis: Importance of Autopsy and Autoimmune Maternal Manifestations. *Pediatric and Developmental Pathology* 15: 450–470.
20. Lopriore, E., Mearin M., Oepkes D., Devlieger R., and Whittington P. F. (2013) Neonatal hemochromatosis : management , outcome , and prevention. *Prenatal*

Diagnosis 33: 1221–1225.

21. Sciard, C., Collardeau-Frachon S., Atallah A., Combourieu D., Massardier J., and Heissat S. (2019) Prenatal imaging features suggestive of liver gestational alloimmune disease. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 48: 61–64.
22. Heissat, S., Collardeau-Frachon S., Baruteau J., Dubruc E., Bouvier R., and Fabre M. (2015) Neonatal hemochromatosis: Diagnostic work-up based on a series of 56 cases of fetal death and neonatal liver failure. *Journal of Pediatrics* 166: 66–73.
23. Shanmugam, N. P., Bansal S., Greenough A., Verma A., and Dhawan A. (2011) Neonatal liver failure: Aetiologies and management - State of the art. *European Journal of Pediatrics* 170: 573–581.
24. Debray, F. G., Halleux V., Guidi O., Detrembleur N., and Gaillez S. (2012) Neonatal Liver Cirrhosis Without Iron Overload Caused by Gestational Alloimmune Liver Disease. *Pediatrics* 129: e1076–e1079.
25. Dubruc, E., Nadaud B., Ruchelli E., Heissat S., and Baruteau J. (2017) Relevance of C5b9 immunostaining in the diagnosis of neonatal hemochromatosis. *Pediatric Research* 81: 712–721.
26. Wu, H., Ferguson W., Castro E., Kearney D., Finegold M., and Patel K. (2019) Extrahepatic Nonreticuloendothelial Siderosis Is Not Specific to Gestational Alloimmune Liver Disease. *Pediatric and Developmental Pathology* 22: 45–52.
27. Shneider, B., Setchell K., Whittington P. F., Neilson K., and Suchy F. (1994)  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid 5 $\beta$ -reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. *The Journal of Pediatrics* 124: 234–238.
28. Kershisnik, M., Knisely A., Sun C., Andrews J., and Wittwer C. (1990) Cytomegalovirus Infection, Fetal Liver Disease and Neonatal Hemochromatosis. *Human Pathology* 23: 1075–1080.
29. Roos, C., Guedes R., Kieling C., Adami M., Thadeu C., Cerski S., et al. (2017) Neonatal Liver Failure and Congenital Cirrhosis due to Gestational Alloimmune

- Liver Disease: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Pediatrics* 2017: 1–7.
30. Whittington, P. F., and Kelly S. (2008) Outcome of Pregnancies at Risk for Neonatal Hemochromatosis Is Improved by Treatment With High-Dose Intravenous Immunoglobulin. *Pediatrics* 121: e1615–e1621.
  31. Whittington, P. F., Kelly S., Taylor S., Nóbrega S., Schreiber R., Sokal E., et al. (2018) Antenatal Treatment with Intravenous Immunoglobulin to Prevent Gestational Alloimmune Liver Disease: Comparative Effectiveness of 14-Week versus 18-Week Initiation. *Fetal Diagnosis and Therapy* 43: 218–225.
  32. Rand, E., Karpen S., Kelly S., Mack C., Malatack J., Sokol R., et al. (2009) Treatment of Neonatal Hemochromatosis with Exchange Transfusion and Intravenous Immunoglobulin. *Journal of Pediatrics*, 155: 566-571.e1.
  33. Rodrigues, F., Kallas M., Nash R., Cheeseman P., D’Antiga L., Rela M., et al. (2005) Neonatal hemochromatosis - Medical treatment vs. transplantation: The King’s experience. *Liver Transplantation* 11: 1417–1424.
  34. Ciocca, M., and Álvarez F. (2017) Neonatal acute liver failure: a diagnosis challenge. *Archivos Argentinos de Pediatría* 115: 175–180.
  35. Branch, D., Porter T., Belfort M., Paidas M., and Gonik B. (2001) Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: Successes, failures, and promises. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108: 133–138.
  36. Stiehm, E. R. (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfusion Medicine Reviews* 27: 171–178.
  37. Busoms, C., Bernabeu J., and Martín de Carpi J. (2015) Neonatal hemochromatosis: Another entity that is no longer orphan. Advances in the diagnosis and management of the main cause of neonatal acute liver failure. *Anales de Pediatría* 83: 218.e1-218.e3.
  38. Leduc, D., Biringer A., Lee L., Dy J., Corbett T., Leduc D., et al. (2013) Induction of Labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 35: 840–857.

39. Baruteau, J., Heissat S., Broue, P., Collardeau-Frachon S., Bouvier R., Fabre M., et al. (2014) Transient neonatal liver disease after maternal antenatal intravenous IG infusions in gestational alloimmune liver disease associated with neonatal haemochromatosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 59: 629–635.
40. Okada, N., Sasaki A., Saito J., Mitani Y., Yachie A., Takahashi H., et al. (2018) The Japanese experience and pharmacokinetics of antenatal maternal high-dose immunoglobulin treatment as a prophylaxis for neonatal hemochromatosis in siblings. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 7058: 111–124.
41. Pierce, L., and Jain N. (2003) Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion Medicine Reviews* 17: 241–251.
42. Perez, E., Orange J., Bonilla F., Chinen J., Chinn I., Dorsey M., et al. (2017) Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139: S1–S46.